

A klinikai kutatások
tervezése és kivitelezése:
elméleti és módszertani alapok



SZÉCHENYI TERV

10. A klinikai kutatások előfeltételeinek biztosítása

Bagoly Zsuzsa

A klinikai kutatások kivitelezése előtt számos előfeltétel biztosítására van szükség. A magas szintű klinikai kutatás költségvonzata jelentős: a kutatáshoz szükséges anyagi forrásokat az egyes kutatóintézetek főként pályázatok révén gyűjthetik be. A kutatási pályázatok elnyerése napjainkban rendkívül kompetitív. A sikeres kutatási pályázat leggyakrabban igazi csapatmunka eredménye, egy-egy jelentősebb pályázat benyújtását több kutatócsoport-tag összehangolt munkája előzi meg. A megfelelő személyi háttér biztosítása nem csak a pályázat megírása, hanem a kutatási projekt kivitelezése során is elengedhetetlen. A kutatás kivitelezését megelőzően számos egyéb

feltétel megvalósulásáról is gondoskodni kell: a kutatáshoz elengedhetetlen a megfelelő műszerpark kialakítása, a kutatáshoz szükséges tárgyi feltételek biztosítása. A kutatáshoz szükséges biológiai minták biztosításáról is gondoskodni kell: amennyiben a kutatás önkénteseket vagy betegpopulációt involvál, fontos megtervezni, hogy a kutatás célkitűzésének megfelelő létszámot milyen módszerrel kívánjuk elérni. Pontos tervezést és gondos előkészítést igényel a biológiai minták vételének, tárolásának megszervezése, különös tekintettel biobankok vagy DNS-bankok létrehozására. A biobankok létrehozását, működtetését hazánkban törvény szabályozza.

Pályázatírás

Főbb pályázattípusok

A pályázat írása során az első feladat annak eldöntése, hogy milyen típusú pályázatot szeretnénk írni. Amennyiben már megszületett a tervezett kutatás protokollja, az egy jó kiindulási alap a megfelelő pályázattípus kiválasztásához. A protokoll (lásd 8. fejezet) azonban nem egyenlő a pályázattal. A pályázat része lehet a protokoll vagy annak egy rövid formája, de a protokollon kívül a pályázat tartalmaz munkatervet, költségtervet, tartalmazza a résztvevők feladatait és a résztvevők önéletrajzát, tudomány-metriai adatait.

A pályázattípusokat csoportosíthatjuk aszerint, hogy hazai vagy nemzetközi pályázatról van szó (a kiíró fél alapján), alap- vagy alkalmazott kutatásra lehet-e pályázni, csoportosíthatjuk a kutatócsoport

létszámától függően, a vezető kutató tapasztalata/életkorától függően, ill., hogy hazai vagy nemzetközi együttműködést támogató pályázatról van-e szó. A megfelelő pályázattípus kiválasztása a sikeresen megírt pályázat alapköve. Az adott pályázattípus ismérveit a kiíró a pályázat kiírásában mindig közli, ennek áttanulmányozása a legelső lépés a pályázatírás folyamatában. Az egyes pályázattípusok specifikációja változó lehet, de több külföldi, ill. hazai pályázati rendszer esetén is megfigyelhetők az alábbi alapvető típusok:

Fiatalkutatói/posztgraduális pályázat: célja, hogy a PhD-képzést eredményesen befejező hallgatók önálló kutatókká válhassanak, segítséget nyújt az önálló kutatócsoport kialakításában, az első önálló kutatási téma feltételeinek megteremtésében. A pályázó életkora általában 40 év alatti (egyes esetek-

ben 35 év alatti) kell, hogy legyen. Az esetek többségében relatíve kisebb összegű pályázati forma.

Kutatási pályázat: a legáltalánosabb pályázati forma, a kiírástól függően alap, klinikai vagy alkalmazott kutatás támogatását szolgálhatja. Általában közepes létszámú kutatócsoport pályázhatja (kb. 5–15 fő), a vezető kutató tapasztalattal rendelkező, a PhD-fokozat megszerzése után is eredményes kutatói munkát prezentáló kutató kell, hogy legyen. Ez a pályázati forma gyakran megengedi, vagy akár feltételezi az intézetek vagy intézmények közötti kollaborációt, alkalmazott kutatás esetén cégekkel, vállalkozásokkal való együttműködést is. A finanszírozás összege a kiírástól függően tág határok között mozoghat.

Nagy költségvetésű, kiemelt kutatási pályázat: ebben a pályázati formában a vezető kutató személye, ill. a pályázat témája is meghatározó. A vezető kutatónak hazai ill. nemzetközi szinten is elismert kutatónak kell lennie, elvárható, hogy publikációs adatai, idézettségi mutatói kiemelkedőek legyenek. Általában előnyt jelent, ha a vezető kutató koráb-

ban számos sikeres kutatási projektben vett rész ill. volt vezető kutató. A pályázat témaválasztása rendkívül fontos, az esetek egy részében elvárás, hogy kiemelkedő gazdasági-társadalmi jelentőségű kell, hogy legyen. A kutatócsoport létszáma az esetek többségében nagy (10–30 fő), gyakran konzorciális formában valósul meg a pályázat. A finanszírozás összege általában jelentős.

Nemzetközi együttműködési pályázat: különböző országokban működő kutatócsoportok közötti együttműködés. Az esetek többségében már a pályázat benyújtása előtt is volt kapcsolat a pályázó intézetek között, de korábbi közös pályázat általában nem feltétel. Az egyes intézetek a pályázatukat vagy külön-külön is benyújtják a pályázatot kiíróhoz vagy az együttesen kialakított pályázatot az egyik fél nyújtja be. A pályázat költségvetése általában jelentős: a pályázati összeg az egyes intézetek között megoszlik, magában foglalja a résztvevők utazási költségeit, a kollaboráció sikerességéhez szükséges konferenciák költségeit.

A kivitelezés főbb szempontjai

A kutatási pályázatok benyújtását általában több hétig, nagyobb pályázatok esetén több hónapig tartó munka előzi meg. A megfelelő pályázattípus kiválasztása után a pályázat megírása számos, egymásra épülő folyamatból áll. A pályázatok készítése csoportmunka, a kutató(k), kutatóhely, intézmény közös tevékenységére épül. A szereplők tevékenységének összehangolását a vezető kutató biztosítja.

A munkacsoport tagjainak kiválasztása és a vezető kutató megnevezése. Az első és legfontosabb lépések egyike a pályázatban részt vevő kutatók és a vezető kutató kiválasztása. A vezető kutató vállalja a felelősséget a pályázat hitelességéért, a pályázat megítélése esetén pedig annak kivitelezéséért. A nagyobb pályázatok megírásában és kivitelezésében a kutatókon kívül segédkeznek a technikai megvalósításért, gazdasági kérdésekért felelős személyek (könyvelő, gazdasági előadó, titkárnő).

A pályázati kiírás pontos áttanulmányozása. A pályázati kiírás tartalmazza a pályázat elkészítésének részletes útmutatóját. Az útmutatót a pályázók-

nak figyelmesen át kell tanulmányozni. Az útmutató tartalmazza a pályázat formai követelményeit, a pályázható összeget és minden olyan hasznos információt, amely a pályázat benyújtásához elengedhetetlen.

Lista készítése a teendőkről és a határidők kiszabása. A pályázat elkészítése során az egyik legsúlyosabb hiba a határidőből való kicsúszás. Már a kezdetekkor fontos az egyes feladatok kiosztása, a részhatáridők kitűzése és rendszeres megbeszélések szervezése az egyes feladatok teljesítésének nyomon követése érdekében. A legtöbb pályázatot on-line formátumban vagy e-mailen kell leadni, és csak ezután kell a kinyomtatott, aláírt formátumot elpostázní a pályázati iroda részére. Az on-line határidőket szigorúan betartják: a legtöbb esetben a beadási dátum után már nincs is lehetőség a pályázat elküldésére. Amennyiben on-line pályázati rendszerhez küldünk be pályázatot, előre kell gondolni arra, hogy az egyes résztvevőknek saját belépésre lehet szükségük, amelyhez a szükséges kódokat előre kell megkérni. Egyes pályázatoknál az on-line pályázat lezárása és beadása előtt az intézmény jóváhagyására is

szükség van, ennek megkérésére is időt kell szánni. A nyomtatott formátumú pályázatok esetén a résztvevők aláírása, ill. az intézményi vezetők aláírása is követelmény lehet, a benyújtás előtt időt kell hagyni az aláírások begyűjtésére.

Korábbi, sikeres pályázatok áttanulmányozása. Amennyiben lehetőségünk van rá, kérjünk kölcsön kollegáktól korábbi sikeres pályázatokat, ezek áttanulmányozása hasznos ötleteket adhat a saját pályázatunk megírásához. Számos pályázati iroda honlapján megtekinthetők korábbi nyertes pályázatok, melyek szintén segítségül vagy támpontul szolgálhatnak. Amennyiben korábbi sikeres vagy sikertelen pályázatok bírálataihoz is hozzá tudunk férni, az rendkívül fontos információkkal szolgálhat a bírálók szempontjaival kapcsolatban. A kölcsönkért pályázatok esetén azonban a titoktartási nyilatkozat aláírása előfeltétel lehet, hiszen ellenkező esetben nem kivédhető, hogy a kölcsönkért pályázati anyagban szereplő ötleteket más szerepeltesse a saját pályázata megírása során. A pályázat elbírálásának szempontjait sok pályázati iroda közzéteszi, ennek

áttanulmányozása segít a pályázat írása során a pályázat erőnyeinek hangsúlyozásában.

Kivonat készítése. A munkaterv és a pályázat szakmai részeinek megírása során rendkívül hasznos egy kivonat készítése, amely saját magunk számára tartalmazza a pályázatban leírni kívánt elemeket. Ennek segítségével arányosan építhetjük fel a szakmai tervet. A kivonat segítségével a tervezett kutatási célokat, módszereket a pályázat terjedelmének ismeretében rendszerezetten tudjuk megfogalmazni.

A pályázat újraolvasása, javítása, tesztelése. A pályázat leírt első változata a legritkább esetben lehet a beadott változat. A pályázat egyes részeit érdemes többször átolvasni, javítani, érhetőbbé tenni. Ebben a folyamatban a javítást végzők általában a pályázatban szereplő kutatók, de értő kívülállók is érdemes lehet megmutatni a pályázatot beadás előtt. Mielőtt a pályázat beadásra kerül, fontos ismételten ellenőrizni, hogy megfelel-e a pályázati kiírás minden szempontjának, formátuma rendben van-e, nem maradtak-e benne helyesírási hibák.

A pályázat részei

Az egyes pályázatok felépítése a kiírástól függően változó lehet, ezzel kapcsolatban mindig követni kell a pályázati kiírás útmutatóját. Az 10.1. táblázat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA) pályázatok során leginkább alkalmazott felépítést mutatja be, a legtöbb hazai, ill. nemzetközi pályázat felépítése hasonló sémát követ.

Cím. A pályázat címe tömör, ugyanakkor kellően informatív kell, hogy legyen. A cím adja az első benyomást a pályázatról, és a továbbiakban fémjelzi a pályázat tartalmát. A túlságosan hosszú, terjengős, leíró jellegű címek kerülendőek; a legtöbb pályázat esetén a cím karakterszáma limitált. Egyes pályázati rendszerekben a pályázat tudományterületi besorolását a cím alapján teszik meg, ezért fontos, hogy a cím megfelelően tükrözze a pályázat mondanivalóját, célját.

Összefoglalás (absztrakt). Az absztrakt legyen tárgyilagos és lényegre törő. Célja, hogy rövid formában fogalmazza meg a pályázatban elérendő célokat, közérthetően, de a tudományos élet nyilvánosságának szánt formában. Az összefoglaló a

legtöbb esetben fél oldal-egy oldal (1000–2000 karakter) terjedelmű. Az absztrakt önmagában érthető kell, hogy legyen, nem hivatkozhat a pályázat más részeire. Általában nem használható az absztraktban táblázat, kép, képlet. Az absztraktot (amennyiben a pályázati kiírás nem másként rendeli) érdemes az alábbiak szerint tagolni: tudományos előzmények, célkitűzés, módszerek, a kutatás várható eredményei, az eredmények közlési formája. Az absztraktot érdemes azután megírni, hogy a részletes szakmai rész (kutatási terv, munkaterv) elkészült, hiszen ezek ismeretében tükrözi az absztrakt leginkább a pályázat mondanivalóját. Az absztrakt a kutatási pályázatok egyik legfontosabb eleme: a bírálók először az absztraktot olvassák el, az első benyomást az absztrakt alapján nyerik. Amennyiben többlépcsős bírálati rendszerben kerül a pályázat megítélésre, az is elképzelhető, hogy a bírálói folyamatban résztvevők egy része kizárólag az absztraktot fogja látni.

Szakmai rész. A pályázat szakmai része általában a részletes kutatási tervet, a munkatervet éves bon-tásban, továbbá a résztvevők feladatait tartalmazza.

10.1. táblázat. A pályázat részei

- **Cím**
- **Összefoglalás**
- **Szakmai rész:**
 - részletes kutatási terv
 - nemzetközi és hazai előzmények (bevezetés)
 - célkitűzés
 - módszerek
 - a várható eredmények társadalmi/gazdasági jelentősége, elméleti vagy gyakorlati haszna
 - az eredmények kívánt közzéadási formája
 - munkaterv (éves bontásban)
 - résztvevők feladatai
- **Résztvevő kutatók adatai:**
 - Személyi adatok
 - Szakmai önéletrajz
 - Közleményjegyzék
 - Tudományometriai adatok, idézettség
 - Kutatóképzés
 - Korábbi sikeres projektek
- **Költségterv és indoklás**
- **Engedélyek**
- **Egyéb:**
 - pl. nemzetközi együttműködések adatai, párhuzamos kutatások, egyéb tudományos eredmények stb.
- **Nyilatkozatok, aláírások**

A **részletes kutatási tervben** ki kell térni a kutatási téma nemzetközi és hazai előzményeire, a célkitűzésekre, a megvalósítás módszereire, a várható eredményekre, azok elméleti vagy gyakorlati hasznára, adott esetben társadalmi jelentőségére, az eredmények kívánt közzéadási formájára. Gyakran a részletes kutatási tervben kell kitérni a személyi és infrastrukturális vagy tárgyi feltételek meglétére.

A nemzetközi és hazai előzmények a pályázat tudományos háttérét, aktualitását kell, hogy feltárják, megfelelő referenciákkal alátámasztva. Ezt a részt lehetőség szerint tudományosan, de oly módon kell megírni, hogy érthető legyen a területen kevésbé tájékozottak számára is. Ez a rész jól összefoglalhatja a pályázó szerteágazó tudását, rálátását a pályázni kívánt területre. Kerülendő a tudományos közleményekben közölt eredmények minden összekötés nélkül történő felsorolása. A pályázat elméleti háttérének megfogalmazásakor helyes, ha felhívjuk

a figyelmet arra, hogy mely területeken hiányos a jelenlegi tudásunk, és a jelenlegi pályázat hogyan segítené a tudományterület fejlődését. Itt felsorolhatjuk az előzetes kutatási eredményeinket, előzetes kísérleteinket a témában.

A célkitűzés legyen világos, kellően specifikus és tömör. Kerülendő a túlzott számú célkitűzés listázása, amennyiben nagyon sok célt tartalmaz a pályázat, érdemes nagyobb, főbb iránycélokra osztani, különben a bírálók elveszhetnek a célkitűzések listájában és a túlzó célkitűzések a megvalósíthatóságot is megkérdőjelezhetik. Emeljük ki a kutatási célok eredetiségét, újszerűségét.

A módszerek megfelelő leírása a pályázat egyik legfőbb része. Mivel a pályázat eredményeket nem tartalmaz, a bírálók számára az alkalmazni kívánt módszerek a tervezett kutatás színvonalának fontos iránymutatói. Részletezni kell a kutatáshoz szükséges minta- vagy betegszámot, a méréseket, a pontos alkalmazott módszereket, a statisztikai számításokat. Fontos, hogy ez a leírás tartalmazzon minden olyan részletet, melynek révén a bíráló számára világosan érthetővé válhat a kutatás pontos kivitelezésének menete és az alkalmazott módszerek indokoltsága. Amennyiben hosszas módszertani leírás szükséges a pályázatban a kutatási terv megértéséhez, néha lehetőség van azt a függelékben közölni.

A várható eredmények leírásában óvatosan, túlszók nélkül kell megfogalmazni a kutatásból várható eredményeket. Pontos várható eredményekre való hivatkozás ennél a résznél negatív érzést kelt. Számos pályázat esetén követelmény a várható eredmények társadalmi vagy gazdasági jelentőségének, lehetséges elméleti vagy gyakorlati hasznának kiemelése.

A **munkaterv** tartalmazza a megvalósítani kívánt feladatok listáját éves bontásban.

A **résztvevők feladatainál** ki kell térni a pályázatban résztvevő egyes kutatók, ill. az asszisztensek, technikusok vagy segédszemélyzet feladataira a pályázat időtartama alatt. Egyes pályázatok esetén szükséges a kutatói egyenérték, a „full time equivalent” (FTE) megadása. Egy, csak kutatással foglalkozó kutató egyévi teljes kutatási kapacitása 1 FTE, három évre 3 FTE. Amennyiben a pályázatban résztvevő nem csak kutatással foglalkozik (egyetemi oktató, egészségügyben betegellátást végez), úgy meghatározható, hogy munkaidejének hány százalékát tölti kutatással, és ez kifejezhető FTE értékben (pl. amennyiben munkaidejének 50 százalékát tölti kutatással egy évben, úgy éves FTE értéke 0,5).

Amennyiben a kutató nem teljes munkaidejű alkalmazású kutató (munkaideje kevesebb, mint heti 40 óra), az FTE érték a munkaidőtől függően csökken. Az egyes pályázatokban általában meg kell adni, hogy egyes kutatók hány FTE-vel járulnak hozzá a pályázathoz a projekt időtartama alatt, ill. hogy az összes pályázatban részt vevő kutató projektre fordított FTE értékének összege hogyan alakul.

A kutatásban részt vevő kutatók adatai. A pályázatban részt vevő kutatók saját maguk felelősek azért, hogy adataik helyesen szerepeljenek a pályázatban. Hibás adatok megadása a pályázat érvénytelenségét, kizárását eredményezheti. A pályázatban résztvevő minden kutatónak meg kell adni a személyi adatait, legtöbb esetben az önéletrajzát is. Pályázati formától függően minden kutatónak, esetenként csak a vezető vagy szenior kutatóknak meg kell adniuk a tudományometriai adataikat. A tudományometriai adatok magukban foglalják a kutató összesített impakt faktorát, idézettségeinek számát, kutatóképzésben való részvételét. A pályázathoz csatolni kell a kutató közleményjegyzékét, hivatkozási listáját (citációs lista). Az impakt faktorokat az Institute of Scientific Information (ISI) által kiadott Journal Citation Reports (JCR) alapján kell megadni, leggyakrabban a közlemény megjelenési évét figyelembe véve. Amennyiben az aktuális évre vonatkozó JCR a benyújtáskor még nem áll rendelkezésre, a legutolsó megjelent évre vonatkozó adatokat kell figyelembe venni. A hivatkozási lista megadásakor legtöbbször a független hivatkozásokat kell megadni, vagyis azokat, ahol az idéző és az idézett közleménynek nincs közös szerzője. Néha a pályázati kiírásban követelmény, hogy a kutató nevezzen meg válogatott, számára vagy a pályázat szempontjából fontosnak tartott saját közleményeket. A válogatott közlemények megadásakor érdemes mérlegelni, hogy mely közleményeket, alkotásokat tartja kiemelkedőnek a kutató, melyeket akar az értékelőknek külön megmutatni. Érdemes olyan közleményeket választani, amelyben a kutató első vagy levelező szerző (corresponding author), témája a pályázat témájához kapcsolható, és impakt faktora a közleménylistán szereplők között előkelő helyet foglal el. A kutatóképzésben való részvételnél fel kell sorolni a kutató vezetésével készült PhD vagy kandidátusi disszertációkat. Szintén fel kell sorolni a vezető kutató korábbi sikeres pályázatait.

Költségterv és indoklás. A költségterv helyes megtervezésekor figyelemmel kell kísérni a pályáza-

ti útmutatóban megadott specifikációkat és a pályázható összeget. Nagyobb pályázatok esetén a költségterv megalkotásakor javasolt gazdasági előadó vagy könyvelő segítségét alkalmazni. A pályázható költségek lehetnek tárgyi jellegűek (eszközbeszerzések), személyi jellegűek (alkalmazások), dologi jellegűek (fogyóeszköz, reagens), konferencián való részvétel támogatása (utazás, szállás, rapidíj) egyéb költségek (publikációs költségek stb.). Az egyes költség típusok százalékos aránya az esetek többségében kötött. Eszközbeszerzéseket a pályázat első felére kell időzíteni, míg konferenciaköltségeket a pályázat második felére érdemes tervezni. Amennyiben alkalmazás is tervezhető a pályázat költségvetésében, az alkalmazott személy munkabérét és annak járulékait részben vagy egészben a pályázatból lehet finanszírozni. Ebben az esetben általában elvárás, hogy az alkalmazott személy munkaidejének a támogatás mértékétől függő hányadában a kutatási terv megvalósításával foglalkozzon (teljes munkaidejű állás esetén a pályázat megvalósítására számított FTE értéke évente 0,8–1 legyen). A költségterv részletes indoklása fontos része a pályázatnak, a pályázat értékelésének gyakran kiemelt szempontja az igényelt támogatási összeg felhasználási módja és tételes indokoltsága. A munkaterv, kutatási idő ráfordítás, a várható eredmények és költségterv viszonyának összhangban kell lenni. Irreális igények gyakran a pályázatok elutasításával járnak. Megítélt támogatás esetén a pályázat költségterve a szerződés része lesz. Kisebbségi költségvetési korrekciókra a pályázat megvalósítása során általában van lehetőség, nagyobb változtatások gyakran bonyodalmakba ütközhetnek, ezért érdemes a pályázat benyújtásakor jól megfontolni a költségkalkuláció egyes tételeit.

Engedélyek. Az élettudományi kutatások jelentős része etikai engedélyköteles (lásd 15. fejezet). A vezető kutatónak a szükséges etikai engedélyek megletéről a pályázat benyújtásakor nyilatkoznia kell, a meglévő etikai engedélyeket csatoljuk a pályázathoz. Amennyiben az etikai engedély beszerzése folyamatban van, a pályázó felelőssége, hogy a támogatás odaítélése esetén, a kutatás megkezdése előtt megszerezze a szükséges engedélyeket.

Egyéb. Egyes pályázatoknál részletezni kell a vezető kutató vagy társkutatók nemzetközi kapcsolatait, nemzetközi együttműködésekben való részvételét. Néha fel kell tüntetni a vezető kutató vagy társkutatók egyéb, jelenleg is folyó párhuzamos

pályázatait, annak eldöntésére, hogy vannak-e átfedései a benyújtott pályázattal. A pályázatot kiíró ennél a résznél lehetőséget adhat egyéb, a kutató által jelentősnek vélt tudományos vagy egyéb adat megjelentetésére.

Nyilatkozatok, aláírások. Számos pályázati típus benyújtása esetén jogi nyilatkozatot kell aláírnia

a vezető kutatónak, továbbá nélkülözhetetlen a intézmény vezetőjének jóváhagyása, aláírása, gyakran az intézmény pénzügyi vezetőjének jóváhagyása és aláírása is. A legtöbb pályázat esetén a megfelelő jóváhagyások és aláírások nélkül a pályázatot nem lehet benyújtani, ezért erre időt kell hagyni a pályázat benyújtása előtt.

A sikeres pályázat ismérvei

Napjainkban a kutatási pályázatok elnyerése rendkívül kompetitív, számos pályázat kerül visszautasításra. Egy jó kutatási pályázat esetén több tényező járul hozzá a sikerhez. Az első és legfontosabb a kutatási terv tudományos értéke: amennyiben a tudományos kérdésfelvetés érdekes, hasznos, a kutatási terv innovatív, az alkalmazott módszerek megfelelőek, magas színvonalúak, a pályázat jó úton halad a siker felé. Nagyon fontos szempont a vezető kutató és a kutatócsoport tagjainak korábbi tudományos teljesítménye, a tágabb kutatási témában végzett előzetes kutatásaik, eredményeik színvonala. A kutatási célok, kérdésfelvetések egyszerűsége, letisztultsága szintén fontos eleme a sikeres pályázatnak. Túlságosan bonyolult, nem kellően fókuszált kutatási terv untathatja a bírálót, vagy zavart kelthet benne, és emiatt egy amúgy tudományosan magas színvonalú pályázatot is alacsonyabb helyre rangsorolhat. A pályázat formai prezentációja szintén az érthetőséget kell, hogy szolgálja. Túlságosan egybeírt fejezetek,

tagolás nélküli oldalak rontják az olvashatósságot. A helyesírási hibák nagy aránya kidolgozatlanságot sejtet. A legtöbb bírálót nem nyűgözi le a kutatásból várható eredmények jelentőségének túlbecslése, előfordulhat, hogy éppen szkeptikussá teszi a pályázat megvalósíthatósága szempontjából, ezért inkább realisztikusan érdemes leírni a várható eredményeket. Amennyiben a pályázatban a kutatás természetéből adódóan rizikók, limitációk fordulhatnak elő, adott esetben helyesebb ezeket is megemlíteni a pályázatban. Tapasztalt bíráló ezeket a veszélyeket a pályázat olvasásakor egyébként is felismeri, és hiányérzetet teremthet ezek elhallgatása. A racionális költségterv a sikeres pályázat szintén fontos eleme, amennyiben nincs arányban a kutatási tervvel és munkatervvel, a projekt elutasításra kerülhet. Amennyiben a kutatási terv etikailag megkérdőjelezhető, szintén visszautasítható. Formai hiányosságok a pályázat kizárásához vezethetnek, a beadás előtt ezeket mindig ellenőrizni kell.

Személyi és tárgyi feltételek

Személyi feltételek

A klinikai kutatások kivitelezésében különböző végzettségű és gyakorlati tudású egyének vesznek részt. A kutatás elkezdése előtt alapvető feladat a kutatáshoz szükséges megfelelő személyi háttér biztosítása, a résztvevők oktatása, felkészítése a kutatásban rájuk szabott feladatokra. A résztvevőket alapvetően két nagy csoportra oszthatjuk: azokra, akik képzett kutatók vagy kutatói környezetben dolgoznak, illetve, akik nem különösebben jártasak a kutatások területén. Az első csoportba tartozik a vizsgálat

vezető kutatója, társkutatók, statisztikusok, kutató analitikusok, tanulmánykoordinátorok, a kutatásban résztvevő technikusok. A második csoportba elsősorban olyan klinikusok vagy háziorvosok tartoznak, akik főként vagy kizárólag betegellátással foglalkoznak, ide tartoznak a betegellátásban dolgozó nővérek, ápolók, mintaszállítók, egyéb egészségügyi személyzet, továbbá a gazdasági kérdésekben segítséget nyújtó egyének (könyvelő, pénzügyi előadó) és az általános adminisztratív és számítógépes teendőket ellátók (pl. titkárnő, számítógép-rendszergazda).

Személyi feltételek a kutatói környezetben. A klinikai kutatás összefogása, összehangolása, a főbb szerepek meghatározása a vezető kutató feladata. A projekt elkezdése előtt a vizsgálóhelyek kiválasztása, az egyes vizsgálóhelyek főbb szerepeinek meghatározása szintén a vezető kutató feladata. A vezető kutató feladata a rendszeres megbeszélések, beszámolók megszervezése, ahol a társkutatók prezentálják a projekt jelenlegi helyzetét, felvázolják az esetleges problémákat. A kutatás hitelességéért, az eredmények valóságáért a vezető kutató vállalja a felelősséget. A vizsgálat lezárultával az eredmények közlésében a vezető kutatónak van koordináló, aktív szerepe.

Nagyobb projektek, több centrumban zajló kutatások esetén szükség lehet helyi vezetők megnevezésére, vagy társvetítő kutató kinevezésére. A társvetítő kutató feladata ilyenkor a projektben résztvevő kutatók felügyelete, a kapcsolattartás, a betegbeválasztás felügyelete, a mintavétel, mintakezelés módjának ellenőrzése, a vizsgálatok elvégzésének felügyelete. A társvetítő kutató folyamatosan ellenőrzi és összegzi a begyűjtött adatokat. Bármilyen felmerülő probléma esetén leggyakrabban a társvetítő kutató feladata a hiba elhárítása. A társvetítő kutató kíséri figyelemmel, hogy a vizsgálat az etikai szabályok betartásával történik-e.

Klinikai kutatások esetén rendkívül hasznos, ha a kutatócsoport szerves tagja egy statisztikus, aki már a projekt megtervezésében is segítséget nyújt, de részeredmények ellenőrzését is folyamatosan elvégzi. A statisztikus feladata a végső eredmények kiszámítása és a közlemény megírásában is segédkezik.

A legtöbb klinikai kutatás esetén szinte elengedhetetlen egy studykoordinátor alkalmazása: az ő feladata a mintavétel megszervezése, a minták megfelelő szállítása, kódolása, tárolása. A studykoordinátor tart kapcsolatot a betegekkel, időpontot egyeztet velük, tájékoztatja őket a mintavétel körülményeiről (éhgyomorral történjen-e a vizsgálat, a mintavétel előtt fizikai aktivitást végezhet-e, gyógyszerit bevegye-e stb.). A studykoordinátor lehet kutatói környezetben dolgozó vagy klinikusi környezetben dolgozó, de kutatási háttérrel, tapasztalattal rendelkező személy.

A mintákból a méréseket laboratóriumi kutató analitikusok vagy technikusok végzik el. Technikai problémák esetén (kevés, nem megfelelő minőségű minta) az ő feladatuk a probléma jelzése. A kutató

analitikus feladata a mérésekhez szükséges eszközök, reagensek fogyásának figyelemmel kísérése, rendelések megírása, a műszerek karbantartása és minőségi kontrolljának vezetése.

Személyi feltételek a nem kutatói környezetben.

A nem kutatói környezetben dolgozók esetén elsődleges feladat a projekt részletes ismertetése, oktatás a protokoll egyes szakaszainak (pl. betegbeválasztás, mintakezelés stb.) kivitelezési módjáról. Már a projekt kezdetén érdemes meghatározni, hogy hány vizsgálóhelyen fog folyni a betegbeválasztás, és egy hozzávetőleges ütemtervet felállítani a betegbeválasztás menetére vonatkozóan az egyes vizsgálóhelyek számára. A fejezetnek ugyan nem célja a fázis III. klinikai vizsgálatok specifikumainak taglalása, ugyanakkor megjegyzendő, hogy az ilyen vizsgálatokban a nem kutatói környezetben dolgozók pluszmunkájukért általában anyagi kompenzációra számíthatnak, melynek megállapítása a vizsgálat megkezdése előtt történik meg.

Minden vizsgálóhelyen szükség van egy klinikusra (házi orvosra), aki a betegek beválogatását elvégzi, tájékoztatja őket a vizsgálat menetéről, a lehetséges előnyökről vagy rizikókról, a vizsgálattal járó kötelezettségekről. A klinikus feladata a megfelelő tájékoztatás után a beteg beleegyező nyilatkozatának aláírása. A klinikus végzi el a projekthez kapcsolódó orvosi beavatkozásokat is (ha vannak ilyenek) a betegeken. A vizsgálatok egy részénél fontos lehet a betegek folyamatos obszervációja, éjszakai vagy hétvégi ügyelet biztosítása. Fontos, hogy ne hárítsunk olyan feladatokat a klinikusokra, amelyek időbeosztásuk miatt vállalhatatlan vagy eleve kudarcra ítélt feladatok (pl. betegek visszahívásának intézése, hosszas kérdőívek kitölttetése a betegekkel). Az ilyen feladatok jelentős részét a projektkoordinátor (study nurse) vagy a klinikus mellett dolgozó nővér is elvégezheti, a projekt sikerét inkább az szolgálja, ha megfelelő munkamegosztást alakítunk ki. A projektkoordinátor kiemelkedő szereppel bír a sikeres projekt megvalósításában, számos terhet levesz a klinikus válláról, szervezői, logisztikai funkciót is betölt.

A vizsgálóhelyen dolgozó nővér vagy asszisztens pontos munkája kiemelt szerepet kap: ő végzi el a mintavételt és az egyéb szükséges, egyszerűbb vagy orvost nem igénylő vizsgálatokat, felel a minták megfelelő kódolásáért, felvehet egyszerűbb kérdőíveket a betegekkel, vezetheti a klinikai dokumentáció egy részét.

A vizsgálóhelyen szükséges a mintaszállítás megfelelő megszervezése: amennyiben a mintavétel helye és a laboratórium közel van, mintaszállító kísérettel vagy modernebb rendszerek esetén pneumatikus csőrendszerrel megoldható a mintaszállítás. Amennyiben a laboratórium távol esik a mintavétel helyétől, úgy meg kell szervezni a minták ideiglenes tárolását, centrifugálását, hűtését stb.,

majd bizonyos mintaszám elérése után a minták szállítását a laboratóriumba.

A klinikai kutatás kivitelezésében, a pályázatok kezelésében, gazdasági, technikai ügyek intézésében fontos segítséget nyújt a pénzügyi előadó, a titkárnő, a rendszergazda és a műszerfelelős, nagyobb projektek esetén segítségük nélkülözhetetlen a sikeres kivitelezésben.

Tárgyi feltételek

A klinikai kutatás elkezdése előtt elengedhetetlen, hogy a kutatáshoz szükséges tárgyi eszközök beszerzésre kerüljenek. A vezető kutató vagy a társvezető kutató feladata, hogy a kutatás megkezdése előtt minden szükséges tárgyi eszköz és dologi feltétel rendelkezésre álljon a klinikai vizsgálóhelyen, a laboratóriumban és az irodában.

A klinikai vizsgálóhely tárgyi feltételei. Alapvető vizsgálati eszközök (pl. EKG, mérleg, vérnyomásmérő, kesztyűk, vérvételi eszközök) általában rendelkezésre állnak a vizsgálóhelyeken, de ezek ellenőrzése, állapotuk felmérése a projekt megkezdése előtt elengedhetetlen. Amennyiben a vizsgálathoz speciális mintavételi cső szükséges, elegendő mennyiségben biztosítani kell azt a vizsgálat megkezdése előtt. A vizsgálóhely számára biztosítani kell a minták kódolásához szükséges matricákat, a kódoláshoz szükséges dokumentáció anyagát. Fontos a veszélyes hulladékok megfelelő megsemmisítésére szolgáló badellák biztosítása. Amennyiben a klinikai vizsgálóhelynek speciális műszerre van igénye a vizsgálat kivitelezéséhez, annak beszerzése és rendszeres karbantartásának, szervizelhetőségének megszervezése szükséges. A klinikai vizsgálóhelyen kell a betegtájékoztató, beteg-beleegyező dokumentumokat elhelyezni, az aláírt dokumentumok megfelelő tárolásáról gondoskodni kell. Gyógyszerek kipróbálása esetén a gyógyszerek megfelelő hőmérsékletű tárolását, biztonságos elzárását meg kell oldani. Fázis III. vizsgálatok esetén a „good clinical practice” (GCP) szabályai szerint kell a vizsgálóhelynek eljárni (jelen fejezetnek nem célja a GCP részletes taglálása, ezzel kapcsolatban lásd az 5. fejezetet, ill. a Forrásirodalom egyes hivatkozásait). Amennyiben a vizsgálóhely a laboratóriumtól messze van, és az azonnali mintaszállítás nem megoldható, a vizsgáló-

helyen szükség lehet centrifugára, a minták tárolásához szükséges kis műanyag csövekre, pipettákra, mélyfagyasztóra is.

Tárgyi feltételek a laboratóriumban. A laboratórium tárgyi feltételei között találunk általános laboratóriumi eszközöket (pl. centrifuga, hűtőszekrény, fagyasztószekrény, üvegedények, műanyag mintatárolók, pipetták, vízfürdők stb.) és speciális műszereket, melyek a mérések kivitelezéséhez szükségesek. Az általános tárgyi eszközök esetén fontos előre megtervezni a várható mintaszám függvényében a fogyóeszközök, reagensek, mintatároló csövek, dobozok fogyásának mértékét, és aszerint megrendelni őket. A mintatároláshoz szükséges hűtőszekrény, mélyfagyasztó tárolási lehetőségeket a kutatás megkezdése előtt fel kell mérni, nagyobb projektek esetén mélyfagyasztó vásárlása mellett kell dönteni a mintavételek elkezdése előtt. Rendkívül fontos a hűtők, mélyfagyasztók ellátása szünetmentes tápegységgel és a hőmérséklet-ellenőrző lapok folyamatos vezetése. A speciális műszerek esetén fel kell mérni, hogy a meglévő műszerek kapacitása mellett képesek lesznek-e ellátni a várható mintamennyiséget. Nagyobb műszerek beszerzését jóval a projekt indulása előtt kell megindítani. Analitikai műszerek esetén biztosítsuk az eszköz rendszeres karbantartását – erről vezessünk naplót –, alapvetően fontos a belső minőségi kontrollok rendszeres használata, szükség esetén külső minőség-ellenőrzési rendszerben való részvétel. Amennyiben a kutatást csak good laboratory practice (GLP) tanúsítvánnyal rendelkező laboratórium végezheti, úgy a laboratórium működésére a megfelelő kormányrendelet vonatkozik (lásd 7. fejezet).

Irodai feltételek. A kutatás során nyert adatok tárolása elképzelhetetlen megfelelő teljesítményű

számítógépek nélkül. Szükség van nyomtatókra, fénymásolóra, az adatbevitelhez és a statisztikai számításokhoz szükséges szoftverekre. Több vizsgálóhelyen folyó kutatás esetén elengedhetetlen a kommunikáció eszközeinek akadálytalan biztosítása: telefon, fax, e-mail, konferenciabeszélgetés stb. A kutatásról szóló weboldal kifejlesztése és annak

folyamatos frissítése, információkkal való feltöltése nagyobb projektek esetén segítséget nyújt a betegek, önkéntesek, részttevők toborzásában. A részttevők toborzása érdekében szükség lehet szórólapok, kiadványok szerkesztésére, nyomtatására, ennek feltételeit is meg kell teremteni.

Részttevők toborzása

Megfelelő számú résztvevő toborzása a klinikai kutatás kivitelezéséhez a kutatás egyik legfőbb limitáló tényezője lehet. A klinikai kutatásban résztvevők lehetnek egészséges önkéntesek (gyakran kontrollok), vagy lehetnek valamilyen betegcsoporthoz tartozó betegek, bizonyos gyógyszert szedő egyének stb. A résztvevők beszerzése a klinikai kutatásba gyakran nem könnyű feladat. Összességében elmondható, hogy több egyént kell megkeresni, felhívást intézni a kutatásban való részvételre, mint ahányan végül beleegeznek a vizsgálatba. Az önkéntesek, ill. a betegek egy része, még ha jelentkezik is a vizsgálatba, az első találkozás alkalmával kiderül, hogy nem felel meg a beválasztási kritériumoknak, vagy valamilyen okból rögtön kizárásra kerül a vizsgálatból. Prospektív vizsgálatok során szintén gyakori a lemorzsolódás és a non-compliance, melyek csökkentése a klinikai kutatások nagy kihívása. A klinikai kutatásokban résztvevők toborzására vonatkozó aktuális szabályok megtalálhatók az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságának (ETT KFEB) állásfoglalásaiban (<http://www.ett.hu/allasfoglalas.htm>).

Egészséges önkéntesek toborzása. Önkéntesek toborzásának számos módja lehet. Felhívhatjuk a kutatásban való részvétel lehetőségére az önkéntesek figyelmét szórólapok segítségével, pl. várótermekben, véradási helyeken, bevásárló központokban, egyéb nagy forgalmú helyeken (pl. állomás, egyetemek). A kampányszerű ingyenes szűrőprogramokra jelentkezők közül is jelentkezhetnek résztvevők. Az Interneten számos közösségi portál segítségével juttathatjuk el felhívásunkat az általunk vizsgálni kívánt célcsoporthoz. Ügyelni kell azonban arra, hogy a felhívás módjától, helyétől függhet az, hogy ön-

kénteseink milyen korcsoportba, társadalmi-gazdasági vagy éppen kisebbségi csoportba tartoznak. Egyoldalú toborzás esetén nem lesz kellően reprezentatív az általunk vizsgált csoport, amely befolyásolhatja az eredményeket. Az egészséges önkéntesek toborzása esetén számos esetben kiderül, hogy mégsem egészséges az önkéntes, így végül nem választható be, vagy kizárásra kerül a vizsgálatból. Az ilyen esetek minimalizálását előzetesen telefonos beszélgetéssel vagy kérdőív kitöltésével csökkenthetjük, vagy a kutatási felhívásban specifikálhatunk bizonyos kritériumokat (az utóbbi két hétben gyógyszert nem szedett, az utóbbi egy hónapban nagyobb betegségen nem esett át stb.). Reprodukzív korban lévő nők esetén a kutatásba való beleegezéskor tisztázni kell, hogy nem terhes-e, ill. hogy a közeljövőben tervez-e terhességet.

Betegek toborzása. A betegek toborzása leggyakrabban a kutatásban részt vevő klinikusok feladata, megkeresésük megtörténhet egy amúgy is esedékes vizit során. Elsősorban krónikus betegek esetén működhet az a megközelítés, amikor kórlapi dokumentációk, laboratóriumi eredmények alapján kikereshetők a vizsgálatba potenciálisan bevonható betegek, és velük telefonon, e-mailen vagy levélben felvehető a kapcsolat. A személyiségi jogok védelme érdekében az utóbbi esetben fontos, hogy a helyi etikai bizottság engedélyt adjon a páciensek ily módon történő felkutatására.

Speciális részttevők toborzása. Gyerekek, korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen egyének, fogyatékossgal élők toborzása számos akadályba ütközhet, az ilyen vizsgálatok csak a szülők, ill. gondozók felügyelete mellett, azok beleegezésével valósulhatnak meg szigorú etikai szabályok mellett. Mivel a korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen egyének veszélyeztetett, sérülékeny

populáció, toborzásukra szigorú rendeletek vonatkoznak (lásd 14., 15. 16. fejezetek és az Egészségügyi Tudományos Tanács honlapján megtalálható aktuális rendeletek <http://www.ett.hu/tukeb>). Kisebbségek, zárt etnikai csoportok toborzása a klinikai vizsgálatokhoz szintén embert próbáló feladat lehet, ilyen esetekben helyi segítséget (pl. helyi tanárok, háziorvosok, vallási vezetők) érdemes igénybe venni.

A klinikai kutatás a résztvevő szempontjából.

A résztvevőt a kutatási projektbe való jelentkezésekor kellő információval kell ellátni a kutatás menetével kapcsolatban, fel kell világosítani őt a vizsgálat céljáról, a potenciális előnyökről és a rizikókról, majd alá kell íratni vele a beleegyező nyilatkozatot (lásd 15., 16. fejezet). Amennyiben speciálisan genetikai mintavétel is történik, ahhoz külön beteg tájékoztató és külön beleegyező nyilatkozat szükséges (lásd <http://www.ett.hu/tukeb>). A vizsgálatban való részvételét a jelentkező természetesen bármikor, következmény nélkül visszavonhatja. Nagyon fontos, hogy a résztvevő felé megfelelően kommunikáljuk a vizsgálat célját, a részvétellel járó elkötelezettségeket, így csökkenthető a non-compliance aránya. Számos módja van annak, hogy a résztvevőt elkötelezetté tegyük a vizsgálattal szemben: lehetőleg egyszerű legyen a protokoll, ne legyen szükség túlságosan sok vagy invazív vizsgálatra, a résztvevőnek ne kelljen várakoznia a vizsgálatok során, utazási költségeit lehetőleg térítsük meg. Amennyiben a vizsgálat típusa megengedi, rendkívül fontos az eredmények, részeredmények közlése a résztvevővel: sok ember számára a felajánlott ingyenes állapotfelmérés, soron kívüli labor- vagy képalkotó vizsgálat a legfőbb ok, amiért belegezik a kutatásba. A nagyobb projektekben részt vevő kutatók tévé- vagy rádiószerelésekkel népszerűsíthetik a kutatási ter-

vet, ennek révén sokakban csökkenhet az alapvető bizalmatlanságérzés, amely a klinikai kutatások gyakori, téves velejárója. Nagyobb vizsgálatok, multicentrikus tanulmányok esetén a részeredményekről szóló újságcikkeket, médiaanyagokat a résztvevők számára elérhetővé teszik, ezzel jelezve a résztvevők fontosságát, eredményes közreműködését egy sikeres vagy ígéretes projektben. Amennyiben a résztvevőknek a vizsgálat során gyógyszereket kell bevenni, a non-compliance csökkenthető a gyógyszeradagok praktikus kiszerezésével, a hét napjai szerinti csomagolással. A betegeket pontos információkkal kell ellátni a vizsgálat alatt tiltott és megengedett egyéb gyógyszerekkel kapcsolatban. A résztvevők jelentkezési arányát és a compliance-t figyelemmel kell kísérni (pl. a helyi menzára kiállított étkezési utalvány, ingyenes parkolás a vizsgálóhely területén) szintén növelik. A klinikai kutatásokban résztvevő önkéntesek vagy betegek legtöbbször megtisztelőnek érzik, hogy részvételükkel másokon segíthetnek, vagy egy betegség gyógyítását szolgálhatják. A nem kellően motivált résztvevőt szerencsés már a jelentkezéskor kiszűrni, és nem beavogatni, ezáltal megkímélni őt és a kutatócsoport tagjait is a jövőbeni problémáktól. A vizsgálatba bevont személyek vizsgálatból való kilépése vagy kiesése minden esetben feljegyzendő, indokolandó esemény. Fázis III. klinikai vizsgálatok, gyógyszerkipróbálások esetén pontosan rögzíteni kell, hogy mikor, milyen esetekben szükséges a vizsgált személynek a vizsgálatból való kivonása és annak mi a módja. A vizsgálat protokollja minden esetben tartalmazza, hogy kell-e pótolni a vizsgálatból kieső személyeket, és ha igen, hogyan. Az adott vizsgálatból függ, hogy szükséges-e a vizsgálatból kivont/lemorzsolódott egyének utánkövetése valamilyen formában.

Mintavétel, mintaszállítás, mintakezelés és tárolás (preanalitika)

A laboratóriumi vizsgálatoknak három fázisa van: preanalitikai, analitikai és posztanalitikai fázis. A preanalitikai szakasz foglalja magába a vizsgálatkérésről/mintavételtől az aktuális mérés kivitelezéséig tartó szakaszt, az analitikai fázis jelenti a mérés

kivitelezését, a posztanalitikai fázis pedig a kapott eredmények értékelését, validálását.

Vizsgálati minta vétele. Leggyakrabban vérvételt jelent, de a klinikai kutatások során gyakran történik vizeletminta vizsgálata, ritkábban egyéb testfolyadékok vizsgálata. Egyes klinikai vizsgálatokban

különböző szövetek vagy biopszia vétele is része lehet a kutatásnak. A minták megfelelő kódolása, azonosítása a mintavétel egyik kulcspontja. Még a mintavétel előtt fontos a vérvételi cső, mintavételi tartály felcímkézése, azonosítása. Napjainkban a mintaazonosítás leggyakrabban vonalkódos matrikák segítségével történik, amely a mintacserék lehetőségét csökkenti. A mintavétel előtt fontos a vizsgálatban részvevő azonosítása, személyi igazolvány, TAJ-kártya segítségével. A mintavételt megelőzően a résztvevőt fel kell készíteni a mintavételre. Vérvétel esetén a résztvevőnek tudnia kell, hogy éhgyomorral kell-e lennie a vizsgálathoz, amennyiben igen, pontosan el kell magyarázni, hogy mikor ehet utoljára, és fel kell hívni a figyelmét gyakori hibákra (pl. a vérvétel előtt nem ihat kávét). Fontos speciális körülményekre felhívni a figyelmet, pl. előfordulhat, hogy a résztvevő a vérvétel előtt nem végezhet megterhelő fizikai munkát, a vérvételt megelőző két hétben nem szedhet fájdalomcsillapítót, előző nap nem fogyaszthat alkoholt, vagy például nem adhat vért. A vérvételek megtervezésénél fontos előre tudni, hogy milyen laboratóriumi vizsgálatok szerepelnek a szóban forgó klinikai projektben, ill. milyen vizsgálatok szerepelhetnek a jövőben. A vizsgálatoknak megfelelően kell a vérvételi csövek számát és típusát megtervezni. Ismernünk kell az egyes vizsgálatok mintaigényét, és kalkulálnunk kell ismétlésekkel, váratlan, addicionális vizsgálatok lehetőségével. Az egy alkalommal egy résztvevőtől levehető vérmennyiség ugyanakkor limitált, különösen fontos a mintavétel mennyiségének pazarlás nélküli megtervezése gyermekek, csecsemők vizsgálata esetén.

A vizeletvizsgálat lehet a résztvevő reggeli első vizelete, ilyenkor fel kell hívni a résztvevő figyelmét a vizeletvétel szabályaira. Amennyiben 24 órás, gyűjtött vizelet szükséges a vizsgálathoz, és azt a résztvevő otthonában gyűjti, érdemes pontosan leírni a résztvevőnek a vizeletgyűjtés, tárolás módját és biztosítani számára a mintavételi edényt.

Egyéb testfolyadékok vizsgálata (pl. liquor, ascites, könny stb.) esetén általában hosszabb felvilágosításban kell részesíteni a résztvevőt, különös tekintettel a mintavétel lehetséges kockázataira, a mintavétel után szükséges pihenésre, óvintézkedésekre. Hasonló eljárás vonatkozik szövetek, biopsziás anyagok, csontvelő vételére.

Mintaszállítás. A mintaszállítás a preanalitika egyik legkritikusabb eleme. A mintaszállítás szempontjait alapvetően az határozza meg, hogy milyen

távolságra található a laboratórium a mintavételi helytől. Amennyiben a laboratórium a mintavételi helyhez relatíve közel található, általában mintaszállítók segítségével jut a minta a laboratóriumba. A szállítás során figyelmet kell szentelni egyes minták esetén a felmerülő speciális szállítási körülményeknek (pl. homocisztein-meghatározás: jég között kell szállítani a mintát). A mintaszállítással eltöltött időtartam a legtöbb mintatípus esetén kritikus, ezért törekedni kell arra, hogy a mintavétel után a minta a lehető leghamarabb (a protokollban meghatározott időn belül) a laboratóriumba kerüljön. A mintaszállítás modern formája a pneumatikus csőrendszer: ennek segítségével csökkenthető a mintaszállításkor felmerülő emberi hibaforrások lehetősége, jelentősen lerövidülhet a mintaszállítás ideje. A pneumatikus csőrendszert úgy dolgozták ki, hogy a minták szállítása közben hemolízis ne fordulhasson elő: a szállítás során a minták gyorsulása, ill. lassulása következtében a mintára ható g erő minimálisra van csökkentve. Egyes centrumokban a pneumatikus csőrendszerrel vannak összekötve egymástól távoli laboratóriumok és klinikák vagy vizsgálóhelyek; akár 20 km távolság is áthidalható a megfelelően kiépített csőrendszer segítségével. Amennyiben a vizsgálóhely a laboratóriumtól messze található és nincs mód a relatíve gyors mintaszállításra, a vizsgálóhelyen kell kialakítani a minta kezelésének feltételeit.

Mintakezelés. A mintakezelés az alábbi folyamatokat foglal(hat)ja magába: a minták szortírozása, centrifugálása, szétoztása (alíkvotozás), tárolásra való előkészítése. A minták szortírozására azért van szükség, mert az egyes mintatípusokból más-más vizsgálatok végezhetőek el. A vizsgálatok megtervezésekor előre számoljunk azzal, hogy mely vizsgálatokat kell azonnal elvégezni a mintákból, illetve mely vizsgálatokhoz lehet tárolni a mintát, és később, megfelelő mintaszám elérése után lemérni. Fontos megtervezni, hogy mely mintatípus kerüljön centrifugálásra, vannak-e olyan vizsgálatok, amelyeket teljes vérből kell kivitelezni. Centrifugálásra az esetek többségében szükség van (pl. szérum, plazma nyérése céljából, egyéb testfolyadékok esetén azok sejtmentesítése céljából). Amennyiben egy mintatípusból több mérés is történik, vagy nem azonnal kerül sor a mérések kivitelezésére, szükséges a minták alíkvotozása és fagyasztva tárolása. Az alíkvotozás során fontos előre megtervezni az ésszerű alíkvotérfogatot, figyelembe véve az egyes analízátorok mintaigényét. A legtöbb esetben fagyasztás utáni ki-

olvasztást követően a minta újabb fagyasztása és későbbi kiolvasztása nem megengedhető: az alikvot térfogatának megtervezésekor erre is figyelni kell. Az alikvotok szétosztásánál fontos a megfelelő címkézés, kódolás. Amennyiben ez manuálisan történik, számos hibalehetőséget rejthet magában: elírás, tévesztés, olvashatatlan írás stb. Figyelni kell arra, hogy egyes matricák vízzel érintkezve leválhatnak a mintatároló csövekről, ezért fagyasztás utáni felolvasztáskor felismerhetetlenné válhat a minta. Érdemes az egyes tanulmányokhoz előre sorszámozott matricákat gyártani, és azt a mintatároló cső méretének megfelelő méretűre tervezni. Ma már számos cég ajánl olyan magas színvonalú preanalitikai rendszert, amely a minta beérkezésétől az alikvotok elkészítéséig teljesen automatizált. Az ilyen rendszerek a beérkező mintát vonalkód alapján felismerik és azonosítják, hogy milyen vizsgálatot kell végezni a mintából, szükség esetén centrifugálják, ellenőrzik, megfelelő-e a minta térfogata és hogy alvadékmentes-e, majd előre meghatározott térfogatú és számú alikvotot készítenek, amelyeket megfelelően felcímkéznek és külön tárolóhelyekre továbbítanak. Az ilyen rendszerek nagyobb projektek esetén rengeteg manuális munkát takarítanak meg, csökkentik a hibalehetőségeket, minimalizálják a fertőzésveszélyt.

Mintatárolás. A megfelelő mintatárolás a klinikai kutatások egyik kritikus pontja. Kisebb kutatási projektek esetén is átlagosan ezres nagyságrendű tárolt mintaszámmal kell számolni, de egy-egy nagyobb klinikai kutatási projekt esetén a tárolt alikvotok

száma elérheti a több száz ezres nagyságrendet. Általánosságban a klinikai kutatásokhoz szükséges minták tárolása rendkívül nagy helyigényű. A tárolás megtervezésekor az első szempont annak tisztázása, hogy milyen hőmérsékleten kell tárolni a biológiai mintákat (szobahőmérséklet, 4 °Celsius, –20 °Celsius, –80 °Celsius, –196 °Celsius), hány minta tárolását tervezzük az adott hőmérsékleten, és ennek megfelelően kell kialakítani a tárolási kapacitást. Nagyobb klinikai projektek esetén a mintatárolás akár többszobányi helyet vagy akár egy egész épületszintet is magában foglalhat. A tárolás során fontos annak vezetése, naplózása, hogy az egyes kódszámú minták pontosan milyen helyre kerülnek a számozott tároló rekeszekben, így utólagosan könnyen visszakéreshetők az alikvotok. Nagyobb projektek esetén a mintatárolást és a minták utólagos kikérését kifejezetten erre a célra kifejlesztett szoftver segítségével végzik. A tárolás során a szükséges tárolási hőmérsékletet az egész projekt időtartama alatt biztosítani kell: a hűtőszekrényeket, fagyasztókat szünetmentes tápegységgel kell ellátni, áramkimaradás esetén alternatív áramforrásról gondoskodni kell. A hűtőszekrényeket, mélyhűtőket hőmérséklet-ellenőrző készülékekkel kell ellátni, és folyamatosan dokumentálni kell a hőmérsékletüket. A mélyfagyasztókat elengedhetetlen a hőmérséklet-csökkenést vagy áramkimaradást jelző riasztókészülékkel ellátni. Műszaki hiba esetére gondoskodni kell tartalék tárolóhelyről.

Biobankok, DNS-bankok

A biobank biológiai mintákat későbbi vizsgálat vagy felhasználás céljából fagyasztva tároló raktározási rendszer. Legtöbbször genetikai mintát és az ehhez kapcsolódó genetikai és személyazonosító adatokat tartalmazó mintagyűjtemény. A genetikai minta minden olyan, emberből származó biológiai anyagminta lehet, így szövet-, sejt-, testnedvminta, transzformált sejtvonala vagy sejtekből kivont DNS, RNS, amelyből humángenetikai vizsgálat elvégezhető.

A biobankokat több szempont szerint csoportosíthatjuk. Forrásuk szerint elkülöníthetünk klinikai, terápiás, kutatási és igazságügyi biobankokat. A klinikai biobankok a klinikai diagnosztika és terápia

során gyűjtött biológiai mintákat foglalják magukba. A terápiás biobankok biológiai eredetű terapeutikumokat (pl. vérkészítményt) tartalmaznak. A kutatási biobankok célzott kutatási projektek biológiai mintáit tárolják. Az igazságügyi orvostani minták tárolását igazságügyi biobankok végzik. A biobankokat csoportosíthatjuk metodikájuk szerint is, így elkülöníthetünk betegségalapú vagy populációalapú biobankokat. A betegségalapú biobankok egy adott betegség diagnosztikájának, terápiájának elősegítésére irányuló céllal tárolnak biológiai mintákat. A populációalapú biobankok ezzel szemben az átlagnépességből véletlenszerűen kiválasztott egyének

biológiai mintáinak gyűjtőhelyei. A populációalapú biobankok elsősorban a preventív medicina, ill. az epidemiológiai kutatások fontos eszközei.

Jogi szabályozások. A gének részletes megismeréséhez, a betegségek kórokeinak feltárására irányuló genetikai kutatásokhoz már a 80-as években felmerült az igény genetikai minták gyűjtésére és azokból különböző kutatások, vizsgálatok elvégzésére. Az elmúlt évtizedben a genetikai adatok, illetve az ezek forrását jelentő emberi DNS-minták, szövet- és sejtminták gyűjtése egyre fontosabb szerepet kapott az orvosbiológiai kutatásokban. A humánbiológiai anyagmintán végzett genetikai kutatás a betegségek hátterének megértése és kezelési lehetőségek feltárása útján komoly tudományos jelentőséggel bír, ugyanakkor az egyén veleszületett, életre szóló genetikai jellemzőinek speciális és fokozott adatvédelmére mindenképpen szükség van. Tekintettel arra, hogy a genetikai kutatások során az emberi méltóság fokozott védelme indokolt, a genetikai minták gyűjtését, biobank létrehozását hazánkban jelenleg a 2008. évi XXI. törvény (A humán-genetikai adatok védelméről, a humán-genetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól) szabályozza. A törvény célja, hogy megfelelő szinten szabályozza a gyógykezelés és humán-genetikai kutatás céljából végzett genetikai adatgyűjtést, a genetikai adatok kezelésének feltételeit és céljait, valamint a biobankokra vonatkozó szabályokat.

A törvény három témakörben foglalja össze a genetikai adatok gyűjtésével, kezelésével, tárolásával összefüggő tevékenységek szabályozását.

Általános rendelkezések. A törvény első része a genetikai vizsgálatokra vonatkozó alapvető szabályokat állapítja meg. Az általános rendelkezések meghatározzák a genetikai adat fogalmát, kezelésének céljait, a genetikai adatot kezelni jogosultak körét, valamint az érintett személyek jogait, részletezve az elhunyt személyből történő genetikai mintavétel szabályait.

A genetikai minták és adatok kutatási célú felhasználásának szabályozása. A második témakörben a törvény rögzíti a humán-genetikai kutatások visszaélés mentes felhasználásának garanciáit. Mindezek biztosítására rögzíti a törvény a minták és adatok kutatási célú felhasználásának kereteit, a felhasználáskor szükséges adatvédelmi garanciákat, a populáción végzett genetikai kutatásra – mint speciális genetikai kutatásra – vonatkozó szabályokat,

valamint az archivált gyűjteménybe került minták új kutatáshoz történő felhasználásának feltételeit.

A biobankok működésére vonatkozó szabályok. A törvény harmadik szakasza a biobankok működési feltételeinek jogszabályi rendjéről szól. Eszerint a genetikai mintát, illetve adatot kizárólag biobankban, az érintett egyén beleegyező nyilatkozatában meghatározott formában kell tárolni. Az érintett egyének személyiségi jogait védi az a rendelkezés, hogy a tárolás során biztosítani kell a genetikai mintát, illetve adat védelmét a megsemmisítéssel, megsemmisüléssel, megváltoztatással, károsodással, nyilvánosságra kerüléssel, továbbá illetéktelen személy hozzáféréseivel szemben. A fentiek biztosítása érdekében írja elő a törvény, hogy a kódolt genetikai mintát, adatot, illetve a kódkulcsokat mind fizikailag, mind elektronikusan elkülönítve kell tárolni, továbbá a kódkulcshoz való hozzáférés joga kizárólag a törvény szerinti felelős személyt illeti meg. A kódkulcs elkülönített tárolása során biztosítani kell, hogy az arra jogosult személyen kívül más ne férhesen hozzá. A törvény előírja, hogy genetikai minta, illetve adat személyazonosító adatokkal együttesen csak az érintett hozzájárulása alapján tárolható, összhangban a beleegyező nyilatkozatában foglaltakkal.

A törvény kimondja, hogy biobankot genetikai vizsgálatokra, illetve meghatározott orvostudományi kutatások végzésére jogosult egészségügyi szolgáltató, valamint humán-genetikai kutatások végzésére jogosult más intézmény – mely a biobank létesítésére és fenntartására vonatkozó feltételekkel rendelkezik – létesíthet és tarthat fenn. A törvény rendelkezik a biobankban alkalmazandó felelős személy feladatairól, a biobankban tárolt adatok megőrzéséről és az adatok továbbításáról, valamint a biobankokat tartalmazó nyilvántartásról. A törvény szerint a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot, valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet, a genetikai minta és adat továbbítását nyilván kell tartani az adatfelvételtől számított legalább 30 évig, kivéve, ha az érintett a genetikai adat kezeléséhez adott beleegyezését visszavonja. Amennyiben az érintett beleegyezését visszavonja – tájékoztatását követően – valamennyi, a genetikai adataira vonatkozó nyilvántartást meg kell semmisíteni.

Az adatok továbbítása a személyiségi jogok érvényesítésének rendkívül érzékeny területe. E téren ezért az érintett nyilatkozata tekintendő elsődleges-

nek. A biobank további genetikai vizsgálat, illetve humángenetikai kutatás céljából nem anonimizált módon, csak az érintett beleegyező nyilatkozata keretei között továbbíthat genetikai adatot. Minden további, a beleegyező nyilatkozat kereteit meghaladó adattovábbításához az érintett beleegyezésének ismételt beszerzése szükséges. A biobank csak megfelelő kutatási engedéllyel rendelkező, más humángenetikai kutatást vagy vizsgálatot végző intézmény, illetőleg ezen intézmény biobankja számára adhat át genetikai mintát, illetve adatot.

Az egészségügyi államigazgatási szerv az egészségügyi szolgáltatók nyilvántartásától elkülönített nyilvántartást vezet a biobankokról, illetve az érvényes kutatási engedély alapján genetikai mintát, adatot tároló intézményekről, amely nyilvánosan hozzáférhető.

A gyakorlati megvalósítás szempontjai. Nagyobb biobankok a legmagasabb szintű technikákat alkalmazzák a minták tárolására, az ilyen rendszerek akár egy millió minta tárolására is képesek. A mintatárolás folyékony nitrogén tartályokban (–196 Celsius fokon) valósul meg. Mivel törvényi előírás, hogy a tárolás során biztosítani kell a genetikai minta védelmét megsemmisítéssel, megsemmisüléssel, megváltoztatással, károsodással szemben, a folyékony nitrogéntartályok riasztó rendszerrel vannak ellátva, amely bármilyen meghibásodás esetén (pl. a nitrogénszint csökkenése esetén) jelez, és telefonon is értesítést küld a biztonságért felügyelő személyeknek. A biztonságos tárolás érdekében egy egyéntől duplikált mintavétel történik, és a duplikátum tárolása másik nitrogén tartályban megy végbe. A minták tárolásának egyik legfőbb veszélye a tartós áramkimaradás: a nagyobb biobankok többlépcsős biztonsági pótáramforrással rendelkeznek. A mintakezelést, tárolást, azonosítást speciális szoftver segítségével végzik. Az egyes mintatároló rekeszek további alrekeszekre oszthatók, bennük meghatározott helyeken tárolódnak a vonalkóddal ellátott minták, az adatokat pedig a számítógépes rendszer tárolja. A minták utólagos kikeresése az azonosító, a mintavétel dátuma szerint egyszerű kereséssel könnyen kivitelezhető, a szoftver jelzi, hogy milyen típusú mintából hány alikvot és pontosan hol van tárolva az adott azonosítóval ellátott egyéntől. A legtöbb biobank az egyén személyiségi jogainak védelme érdekében anonimizált vagy pszeudonimizált mintákkal dolgozik. Anonimizált minták esetén a mintatároló szoftver nem tartalmaz személyes ada-

tokat (pl. név, születési dátum, TAJ-szám), kizárólag kódszámokat és a mintavétel idejét. Pszeudonimizált minták esetén bizonyos személyes adatokat helyettesítenek kódok, de számos személyes adatot nem (pl. születési dátum, lakcím irányítószáma). A kódkulcsot az egyének személyes adataival elektronikusan külön kell tárolni, és csak megfelelő jogosultságú, rendszerbelépési kóddal rendelkező egyén törheti fel. A mintakezelő szoftverhez és a mintákhoz szintén csak megfelelő jogosultságú, beléptető kóddal rendelkező egyének férhetnek hozzá.

Az utóbbi években számos szervezet jött létre annak érdekében, hogy a különböző országok biobankjainak mintáit összehangolják. Európai országok esetén a Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) végez összehangoló, koordináló jellegű tevékenységet (www.bbmr.eu). Magyarországon hasonló célt szolgált a Nemzeti Biobank Hálózat (www.biobanks.hu).

Forrásirodalom

- Bartlett, OT, Postow, E: Getting the funding you need to support your research: navigating the National Institutes of Health peer review process. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP, Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 359–390.
- Canfield, D: Research Budgeting. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 198–202
- Cummings, SR, Hulley, SB: Writing and funding a research proposal. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 301–316.
- Gill, TM, McDermott, MM, Ibrahim, SA, Petersen, LA, Doebbeling, BN: Getting funded. Career development awards for aspiring clinical investigators. *J Gen Intern Med*, 2004; 19: 472–478.
- Good, PI: Recruiting and retaining physicians and patients. In Good, PI: *A manager's guide to the design and conduct of clinical trials*. Wiley Liss, New York, 2002. 95–107.
- Gregory, PJ, Cicero, T: Funding clinical research. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 189–197.
- Hulley, SB, Newman TB, Cummings SR: Choosing the study subjects: specification, sampling and recruitment. In *Designing clinical research*. Eds: Hul-

- ley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 27–36.
- Hulley SB, Martin JN, Cummings SR: Planning the measurements: precision and accuracy. In *Designing clinical research*. Eds: Hulley, SB, Cummings, SR, Browner, WS, Grady, DG, Newman BT. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007. 37–49.
- Inczédy-Farkas G, Molnár MJ: A biobankok. *Orvosképzés*, 2011; S3: 289–290.
- Inouye, SK, Fiellin, DA: An evidence-base guide to writing grant proposals for clinical research. *Ann Intern Med*, 2005; 142: 274–282.
- Matula MA: Evaluating a protocol budget. In *Principles and practice of clinical research*. Eds: Gallin, JI, Ognibene, FP, Elsevier, Burlington, MA, 2nd edition, 2007. 341–349.
- McGill, JB: Recruiting research participants. In *Translational and experimental clinical research*. Eds: Schuster, DP, Powers, WJ. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, 2005. 54–66.
- Nesbitt, LA: Clinical Trial Implementation In Nesbitt, LA: *Clinical research. What it is and how it works*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury MA. 2004. 103–134.
- Nesbitt LA: The Clinical Research Site. In Nesbitt, LA: *Clinical research. What it is and how it works*. Jones and Bartlett Publishers, Sudbury MA. 2004. 235–263.
- Norris, D: Recruiting and enrolling subjects. In Norris, D: *Clinical research coordinator handbook*. Plexus Publishing, Medford NJ, 4th edition, 2009. 63–66.
- Sunheimer, RL, Threatte, G: Analysis: clinical laboratory automation. In *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Eds: McPherson, RA, Pincus, MR. Elsevier, Burlington, MA, 21th edition, 2007. 56–63.
- Az ETT TUKEB feladatait meghatározó rendeletek <http://www.ett.hu/tukeb/tukeb.htm>
2008. évi XXI. törvény a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól. <http://www.ett.hu/tukeb/tukeb.htm>
- A helyes klinikai gyakorlat irányelvei. <http://www.ett.hu/nemzajanl/gcp.pdf>
- OTKA: Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok. <http://www.otka.hu>
- Moli-Bank: the biological bank of the Moli-sani project. <http://biobank.moli-sani.org/en/home.html>
- Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure. www.bbmri.eu
- Nemzeti Biobank Hálózat. www.biobanks.hu

